

**Alkoholmetabolismus bei Asiaten mit
'unusual' Aldehyddehydrogenase nach
intravenöser Gabe von Äthanol**

Vorgelegt

von

Prabowo Ongko

aus

Surabaya / Indonesien

*Diss. Erlangen
1983*





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546217_0057

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. H.B. Wuermeling

Alkoholmetabolismus bei Asiaten mit "unusual"
Aldehyddehydrogenase nach intravenöser Gabe
von Äthanol

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Prabowo Ongko
aus
Surabaya
Indonesien

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf

Referent: Prof. Dr. G. Machbert

Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.1983

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.	
1. Einleitung	1
2. Pharmakokinetik von Äthanol	2
a) Resorption	2
b) Verteilung	3
c) Elimination	4
2.1. Alkoholabbauende Enzyme	7
a) Die Alkoholdehydrogenase	7
b) Die Katalase	10
c) Das mikrosomale Äthanoloxidierende System	11
d) Die Aldehyddehydrogenase	12
e) Andere Enzyme	14
3. Pharmakodynamik	15
3.1. Wirkungen auf die Leber	15
3.2. Wirkungen auf das ZNS	15
3.3. Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt	16
3.4. Wirkungen auf die Atmung	17
3.5. Wirkungen auf die Skelettmuskulatur	17
3.6. Wirkungen auf das kardiovaskuläre System	17
3.7. Wirkungen auf die Niere	18
3.8. Teratogene Wirkungen	18
3.9. Wirkungen auf das endokrine System	19
4. Problemstellung	20
B.	
Methodik	21
1. Der Gesamt-Versuchsplan: Probanden	21
2. Theoretische Grundlagen der Äthanolelimination	24
Widmarks Faktoren β und r	
Ergebnisse	28
1. Die Blutalkoholkurve und ihre Parameter	28
2. Klinische Veränderungen	38
2.1. Elektrokardiographische Veränderungen	38
2.2. Puls und Blutdruck	38

2.3.	Veränderungen der Hautdurchblutung	38
3.	Subjektive Alkoholwirkungen	39
3.1.	Durst und Mundtrockenheit	39
3.2.	Heiterkeit	39
3.3.	Wärmeempfindung	40
3.4.	Geschmacksempfindung	40
C.	Diskussion	41
1.	Die Versuchsanordnung	41
2.	Der Vergleich mit den anderen Gruppen	42
D.	Zusammenfassung	45
E.	Literaturverzeichnis	46

A.1. Einleitung

Die verschiedene Empfindlichkeit von Europiden und Mongoliden gegenüber Alkohol wurde zum ersten Mal von WOLFF (1972) und EWING (1974) beschrieben. Bei diesen Untersuchungen wurden genetische Faktoren als wesentliche Ursachen für die Flushsymptomatik angenommen. Die Diskussion über diese Flushsymptomatik konzentriert sich zur Zeit auf den Alkoholabbau, auf den Polymorphismus der Alkoholdehydrogenase (ADH) und die Aldehyddehydrogenase (ALDH). Stamotayannopolus stellte fest, daß die hohe Aktivität von atypischer ADH bei Mongoliden einen höheren Acetaldehydgehalt als bei Mongoliden mit typischer ADH hervorruft. Mizoi (1979) konnte nicht feststellen, daß es Unterschiede bei den Alkoholabbaukurven zwischen den Gruppen ohne und mit Flushsymptomatik gibt.

HARADA, AGARWAL, GOEDDE (1978) zeigten, daß die hohe Sensibilität gegenüber Alkohol bei den Mongoliden, die keine ALDH 1 aufweisen, besonders ausgeprägt sind.

Die Differenzierung von ALDH Typen war bisher noch unmöglich. Vor kurzem ermöglichten GOEDDE, AGARWAL und HARADA eine Differenzierung von ALDH Typen in der Haarwurzel durch Elektrophorese. Die neuen Erkenntnisse über verschiedene Enzymtypen wie ALDH haben uns motiviert, Versuche mit intravenöser Alkoholgabe bei Personen mit unusual Enzym durchzuführen. In diesen Versuchen beobachten wir die Flushsymptomatik, die Alkoholabbaukurve, EKG, Blutdruck, Puls und dysphorische bzw. euphorische Symptomatik der Probanden.



2. Pharmakokinetik von Äthanol

Der Äthanolstoffwechsel ist schon seit langem untersucht worden. Trotz der bedeutenden Erkenntnisse z.B. von Widmark und vielen anderen Wissenschaftlern sind noch wichtige Einzelheiten unbekannt. So ist z.B. die Bedeutung der Alkoholdehydrogenasen und des Alkohol abbauenden mikrosomalen äthanoloxidierenden Systems, kurz MEOS genannt, noch wenig erforscht.

a) Resorption

Bei oraler Alkoholapplikation vollzieht sich eine Resorption des Äthanols im gesamten Gastrointestinaltrakt, d.h. also vom Mund bis zum Rektum (8, 23).

Zum größten Teil wird der Alkohol durch eine rasche Absorption über die Mukosa der Darmschleimhaut aufgenommen. Die Absorption erfolgt durch passive Diffusion durch die biologischen Membranen (KALANT 1971). Dabei ist die Resorption im Dünndarm am größten, viel geringer ist sie im Magen und im Dickdarm (23).

Die Konzentration der aufgenommenen Alkohollösung hat einen Einfluß auf die Resorption. Man kann beobachten, daß z.B. 20 %ige Äthanollösungen besser resorbiert werden als 5 oder 50 %ige (23). Die leichtere Resorption von 20 %igen Lösungen gegenüber 5%igen ist durch den größeren Konzentrationsgradienten über die Diffusionsstrecke erklärbar. Bei Konzentrationen über 30 oder 40 % scheint der Alkohol die resorptiven Fähigkeiten der Schleimhaut zu beeinträchtigen (20), z.B. oberflächliche Erosionen und Blutungen in der Mukosa (23) zu verursachen, so daß bei diesen Konzentrationen eine schlechtere Resorption stattfindet.

Medikamente und Art des Alkoholgetränks können die Äthanolresorption verändern (23).

Bei der intravenösen Applikation von Alkohol ist ein entsprechender Anstieg der Blutalkoholkonzentration zu beobachten. Der Verlauf der Blutalkoholkurve hängt in diesem Falle von der Infusions- bzw. Injektionsgeschwindigkeit und von der Konzen-

tration der applizierten Äthanollösung ab, da eine Resorption hier nicht stattfindet.

b) Verteilung

Der Alkohol wird auf dem Blutweg in die verschiedenen Organe transportiert. Dabei ist die Verteilungsgeschwindigkeit von Äthanol aus dem Blut in die Zellen der Gewebe von verschiedenen Faktoren abhängig: von der Permeabilität der Zellmembranen, der Austauschfläche zwischen den Kapillaren und dem Gewebe, von der Diffusionsstrecke, dem Wassergehalt des Gewebes und der Organdurchblutung; nicht zuletzt spielt auch die Alkoholkonzentration bzw. der Konzentrationsgradient zwischen Blut und Gewebe eine Rolle (23).

Bei der Messung der Äthanolkonzentration kann die höchste Konzentration im Harn festgestellt werden; sie kann etwa 1,3 mal so groß wie die des Blutes sein. Auch im Liquor cerebrospinalis ist der Äthanolgehalt größer als im Blut (bis 120 %). Nur etwa 85 % der Äthanolkonzentration des Blutes kann dagegen im Muskel gemessen werden; noch niedriger ist die Konzentration im Gehirn und in der Leber, nämlich ca. 75 bzw. 65 % der Blutalkoholkonzentration. Die Höhe der Äthanolkonzentration im Gewebe hängt folglich nicht von den gleichen Faktoren ab wie die Verteilungsgeschwindigkeit in die verschiedenen Gewebe, sondern allein vom relativen Wassergehalt des Gewebes zum Blut (23). Es ist deshalb möglich, das Gesamt-Körperwasser mit Hilfe des Verteilungsgesetzes durch Alkohol zu bestimmen (23, 45).

In der idealen Blutalkoholkurve nach Widmark stellt sich die Verteilungsphase als sogenannter Diffusionssturz dar: Nach einem kurzen Plateau fällt die Äthanolkonzentration steil ab. Die Verteilung ist nach Widmark mit dem Übergang in den flacher verlaufenden, linear abfallenden Kurvenabschnitt beendet.

c) Elimination

Die Elimination des Äthanols beginnt nach der Verteilung von Äthanol im menschlichen Körper bzw. teilweise bereits noch während der Verteilung. Dieser Prozeß läuft im Körper gleichzeitig auf mehrere Arten ab.

Einmal wird der Alkohol zu einem geringeren Prozentsatz (weniger als 10 %) über verschiedene Organe unverändert ausgeschieden, wie z.B. über die Nieren im Harn oder über die Lunge in der Atemluft. Zu einem verschwindend kleinen Teil wird Alkohol sogar über die Haut im Schweiß eliminiert (23, 39). Bei stillenden Müttern kann Äthanol auch in der Muttermilch festgestellt werden (39). Der größte Teil des Alkohols (über 90 %) wird jedoch endogen abgebaut, hauptsächlich in der Leber (12, 14, 23). Die pro Zeiteinheit abgebaute Alkoholmenge ist dabei in etwa dem Körper bzw. dem Lebergewicht proportional und beträgt im Durchschnitt um die 16 mg Alkohol pro kg Körpergewicht und pro Stunde (23).

Dabei können verschiedene diätetische, pharmakologische und hormonelle Faktoren auf die Metabolisierung von Alkohol verändernd wirken: Zum Beispiel erhöht Insulin die Abbaurate von Alkohol, während Hunger sie verringert. Diese Veränderungen sind jedoch relativ geringfügig und spielen deshalb klinisch kaum eine Rolle (42).

Im Gegensatz zu den meisten Substanzen wird Alkohol dabei in der eigentlichen Abbauphase annähernd mit konstanter Geschwindigkeit abgebaut (13, 37, 45), was bereits 1932 von Widmark ausführlich dargelegt wurde (48), woraus sich die in Abb. 1 dargestellte ideale Blutalkoholkurve ergeben müßte (13).

Dabei entspricht dieser Abbau einer Kinetik nullter Ordnung (= Sättigungskinetik), welche nach folgender Formel verläuft:

$$A(t) = A_0 - \beta \cdot t \quad (I)$$

Dabei ist: $A(t)$ die Alkoholkonzentration zum Zeitpunkt t ;
 A_0 die Alkoholanfangskonzentration, t die Zeit nach Beginn

der Eliminationsphase, und β die Alkoholabbaugeschwindigkeit (Eliminationsfaktor) (8, 39, 48).



Abb. 1: Die ideale Alkoholabbaukurve nach Forster (13)

Die Alkoholanfangskonzentration A_0 ließe sich dabei aus der Menge des zugeführten Alkohols M_a , dem Körpergewicht G und dem Verteilungskoeffizienten r nach folgender Formel berechnen (8, 23, 48):

$$A_0 = M_a / G \cdot r \quad (II)$$

Unter Berücksichtigung von I läßt sich somit die Menge des zugeführten Alkohols nach III rückrechnen, wenn man β und r kennt:

$$M_a = (A(t) + \beta \cdot t) G \cdot r \quad (III)$$

Da eine genaue Ermittlung dieser Werte sehr aufwendig wäre, wird dabei für die forensische Begutachtung normalerweise ein verhältnismäßig kleiner Wert von $\beta < 0,15 \text{ ‰/h}$ bei Verkehrsdelikten angewandt, während bei Delikten, bei denen eine eingeschränkte Schuldfähigkeit in der Trunkenheit vorgelegen haben könnte, ein $\beta > 0,15 \text{ ‰/h}$ verwendet werden sollte (23, 25, 39).

Obwohl dieses inzwischen klassische Modell des Alkoholabbaus von Widmark für forensische Bedürfnisse nach wie vor genügen mag, dürfte dies heute für die Pharmakologie, Biochemie und Physiologie jedoch nicht mehr zutreffen.

So zeigten z.B. mehrere neue Untersuchungen, daß β nicht immer von der Alkoholkonzentration unabhängig ist (8, 39, 49).

Zur Erklärung dieser neuen Erkenntnisse werden heute mehrere, am Alkoholabbau beteiligte Enzymsysteme postuliert (3, 26, 37):

2.1. Alkoholabbauende Enzyme

Wie schon erwähnt, wird Alkohol, von der sehr geringen physikalischen Ausscheidung abgesehen, praktisch vollständig durch Oxidation abgebaut. Dieser Abbau erfolgt in drei Schritten (siehe auch Abb. 2):

- 1.) Die Oxidation von Alkohol zu Acetaldehyd.
- 2.) Die Oxidation von Acetaldehyd zu Acetat bzw. Acetyl-CoA.
- 3.) Die Oxidation der Acetyl-CoA im Zitronensäurezyklus zu CO_2 bzw. die Verwendung von Acetyl-CoA für endogene Syntheseleistungen (vor allem Fettsäuresynthese).

2.1.a. Alkoholdehydrogenase

Diese stellt das für den Alkoholabbau wichtigste Enzymsystem dar und ist zum Großteil (etwa 80-90 %) in der Leber lokalisiert, (der Rest vor allem im Gastrointestinaltrakt) (48). Unabhängig von diesen verschiedenen molekularen Formen der Leber-ADH wurde von von Wartburg et al ein Polymorphismus der Alkoholdehydrogenase nachgewiesen, wobei die variante Form als atypische ADH bezeichnet wird. (48)

Diese atypische Alkoholdehydrogenase unterscheidet sich von der "typischen" ADH in ihren biochemischen Parametern wie Aktivität, Spezifität und Empfindlichkeit gegen verschiedene Reagentien.

So ist die spezifische Aktivität der atypischen ADH ungefähr 6 mal größer als die der typischen; hat ein pH-Optimum von 8,5 (typische ADH 10,8) und wird durch Thioharnstoff im Gegensatz zur typischen ADH gehemmt. Die Michaelis-Menten-Konstante der normalen oder typischen ADH beträgt 1,1 - 1,4 mmol gegenüber 2,2 - 3,6 mmol bei der atypischen ADH. (7, 17, 45, 48)

In den letzten Jahren zeigten dabei mehrere Untersuchungen, daß die atypische ADH bei verschiedenen Rassen in unterschiedlicher Häufigkeit vorkommt. So wurde bei Asiaten im Durchschnitt zu mehr als 85 % atypische ADH beschrieben (19, 43), während bei Kaukasiern und Indern nur zwischen 0 und 20 % atypi-

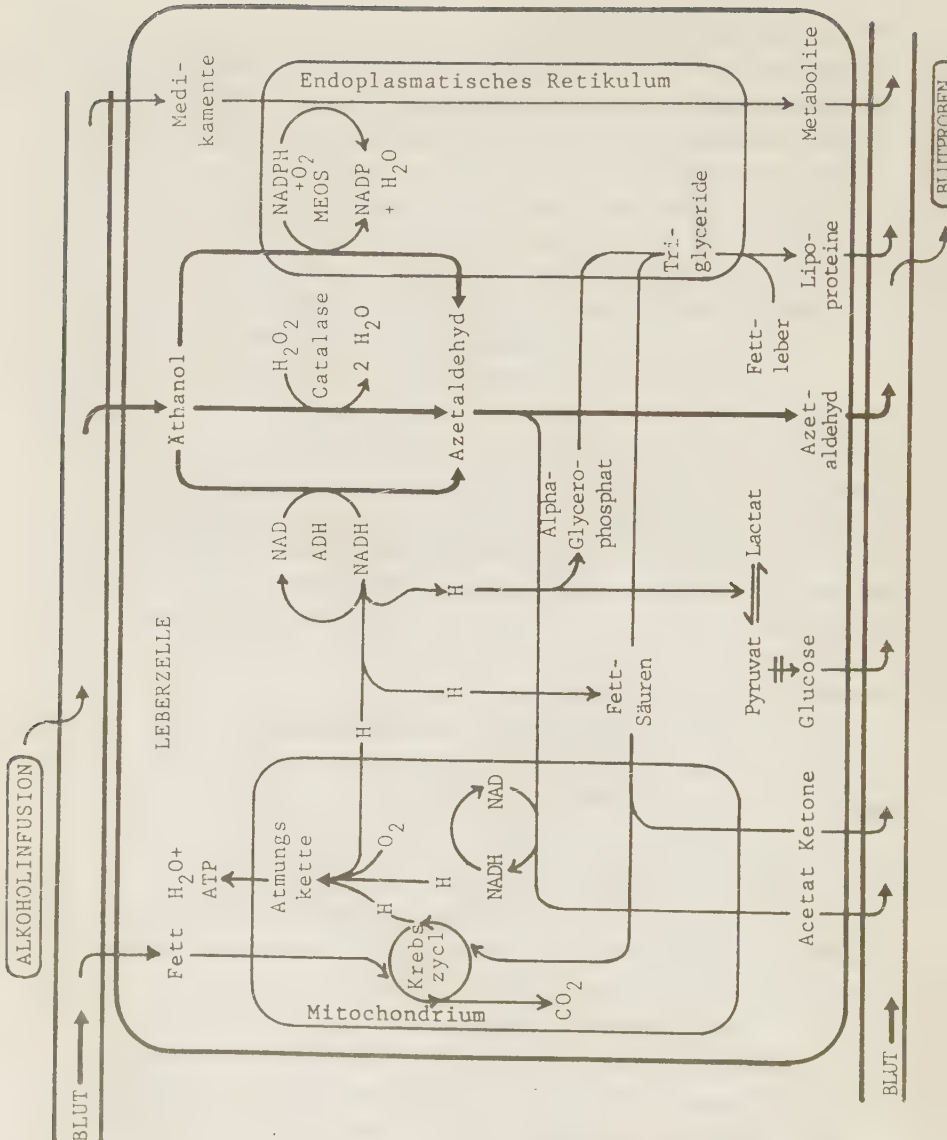


Abb. 2: Die wichtigsten Stoffwechselwege des Alkoholabbaus.

sche ADH festgestellt wurde (1, 19, 40, 43).

Diese unterschiedliche Verteilung bei den verschiedenen Rassen könnte auch eine unterschiedliche Alkoholverträglichkeit erklären.

Biochemisch ist die ADH ein dimeres, zinkhaltiges Metalloenzym mit einem Molekulargewicht von ca. 80 000.

Diese Dimere entstehen durch Kombination dreier Untereinheiten (Alpha, Beta und Gamma) und werden als ADH_1 , ADH_2 und ADH_3 bezeichnet. Die Synthese dieser Isoenzyme wird vermutlich durch drei unterschiedliche Genloci codiert, wobei für die ADH_2 und die ADH_3 ein Polymorphismus nachweisbar ist.

Zwei Allele an ADH_2 bzw. ADH_3 können so die Allotypen ADH_2^1 , ADH_2^2 , ADH_3^1 , und ADH_3^2 ergeben (17), wie auch aus Abb. 3 zu erkennen ist.

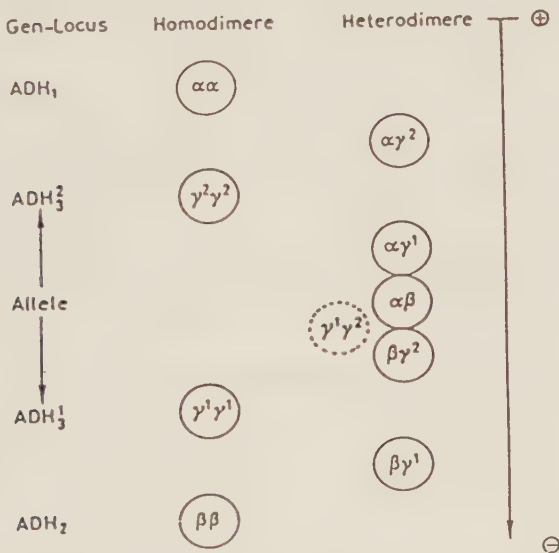


Abb. 3: Schematische Darstellung der elektrophoretisch aufgetrennten Isoenzyme der menschlichen ADH (Abb. aus Goedde: Alkohol-metabolisierende Enzyme... (17)

Es bestehen nicht nur rassische Unterschiede, sondern bereits von Organ zu Organ ist die Verteilung der verschiedenen Isoenzyme recht unterschiedlich. Diese verschiedenen Alkoholdehydrogenasen katalysieren allesamt die Oxidation von Alkohol nach folgender Formelgleichung:



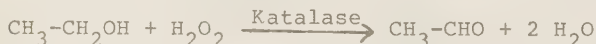
Das Coenzym Nikotinsäureadenosindinucleotid (= NAD) fungiert dabei als Wasserstoffakzeptor und ist für die Reaktion notwendig.

Es wird heute sogar diskutiert, ob nicht sogar die Verfügbarkeit von NAD evtl. als der geschwindigkeitslimitierende Schritt des Alkoholabbaus zu gelten hat (7, 21), wofür die unterschiedlichen K_m -Werte der ADH in vitro und in vivo sprächen.

2.1.b. Die Katalase

Die Katalase ist das dritte heute bekannte alkoholabbauende Enzym. Sie ist vor allem in der Leber, in der Niere und in den Erythrocyten lokalisiert und baut vermutlich nur einen sehr kleinen Teil des aufgenommenen Alkohols ab (27, 28, 39).

Es handelt sich bei der Katalase um eine Peroxidase, die Alkohol vermutlich nach der folgenden Reaktion oxidiert:



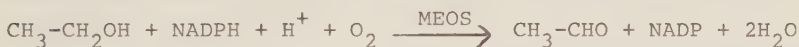
Das hierbei benötigte Wasserstoffperoxid ist von anderen Reaktionen abhängig, wobei der Abbau von Acetaldehyd durch Oxidase, wodurch H_2O_2 entsteht, die größte Bedeutung hat. Nach Untersuchungen von Wartburgs 1971 hat aber der Alkoholabbau durch die Katalase quantitativ nur eine sehr geringe Bedeutung (48).

2.1.c. Das mikrosomale äthanoxidierende System (MEOS)

Das MEOS wurde im Gegensatz zur ADH erst in den letzten Jahren bekannt und gelangte seitdem zunehmend ins Interesse der Wissenschaft.

Seine Bedeutung ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Es wird jedoch vermutet, daß das MEOS mehr als die Hälfte des nicht von der Leber oxidierten Alkohols abbaut und vor allem bei höheren Alkoholkonzentrationen für den Abbau von Bedeutung ist (27, 45, 21).

Das MEOS ist physiologischerweise intrazellulär im endoplasmatischen Retikulum zu finden und oxidiert hier nicht nur Alkohol, sondern eine Vielzahl chemischer Stoffe, wie z.B. auch viele Medikamente (siehe Abb. 4). Es werden bei diesen Reaktionen NADPH und Sauerstoff benötigt, wie auch aus der folgenden Formelgleichung des Alkoholabbaus durch das MEOS zu erkennen ist:



In der Literatur wird dabei eine K_m von 8 - 20 mmol angegeben (27, 45).

Es ist jedoch von besonderer Bedeutung, daß sich das MEOS im Gegensatz zur ADH an höhere Alkoholkonzentrationen durch Proliferation des glatten endoplasmatischen Retikulums zu adaptieren scheint.

Dies könnte sowohl die höhere Alkoholabbaugeschwindigkeit als auch die erhöhte Medikamententoleranz bei lebergesunden alkoholgewöhnten Personen gut erklären.

Hier sind auch, ähnlich wie bei der ADH, mehrere Isoenzyme bekannt, von denen zumindest 4 von größerer physiologischer Bedeutung sind.

Es wurden von Greenfield und Pietrusko die beiden ersten und wichtigsten Isoenzyme dargestellt und untersucht (18):

Es zeigte sich, daß das Isoenzym I ein Molekulargewicht von 225 000 und einen hohen K_m -Wert für NAD und einen niedrigen K_m -Wert für Acetaldehyd hat, während das Isoenzym II ein höheres Molekulargewicht von 245 000, einen niedrigeren K_m -Wert für NAD und einen hohen K_m -Wert für Acetaldehyd hat.

Bei verschiedenen Untersuchungen der Aldehyddehydrogenase zeigte sich außerdem, daß diese in ihren Isoenzymen von Rasse zu Rasse in der Verteilung unterschiedlich ist. So hat die europäide Bevölkerung praktisch immer die sog. usual ALDH, die durch die Isoenzyme ALDH I und ALDH II gekennzeichnet ist, während bei der asiatischen Bevölkerung zu etwa 50 % die unusual ALDH beobachtet wird, die nur das Isoenzym ALDH II hat (17).

Diese verschiedenen Isoenzyme oxidieren Acetaldehyd zu Acetat, wobei das Coenzym NAD als Wasserstoffakzeptor benötigt wird:



In vitro katalysieren die Aldehyddehydrogenasen außer Acetaldehyd auch noch Formaldehyd, Propionaldehyd, Butyraldehyd sowie Glycolaldehyd und mehrere aromatische Aldehyde. Es sollte einschränkend gesagt werden, daß man derzeit noch keine Angaben über die in vivo Aktivität hat, es ist jedoch zu vermuten, daß die Aldehyddehydrogenasen auch hier über ein weiteres Spektrum an Substraten verfügen.

Weitere wichtige Enzyme für den Acetaldehydabbau sind die Xanthinoxidase und die Aldehydoxidase, die wie auch die ALDH neben Acetaldehyd auch andere Aldehyde oxidativ abbauen und hauptsächlich im Drüsengewebe zu finden sind (14, 48). Im Gegensatz zur ALDH handelt es sich bei diesen beiden Enzymen um

FAD-haltige Flavoenzyme, wobei bei der Reaktion Wasserstoffperoxid entsteht. Das so entstandene Wasserstoffperoxid kann seinerseits, wie bereits erwähnt, für den oxidativen Alkoholabbau durch die Katalase verwendet werden (48).

2.1.e. Andere Enzyme

Für den Acetaldehydabbau von recht geringer, aber für die pharmakologische Alkoholwirkung evtl. von sehr großer Bedeutung sind verschiedene Lyasen, die für die Synthese verschiedener Nebenprodukte des Alkoholabbaus verantwortlich sein dürften.

So synthetisiert diese hauptsächlich in der Leber und im Thymus lokalisierte Desoxyribonuclease 2-Desoxyribose-5-phosphat aus Acetaldehyd und dem Glykolysezwischenprodukt Glycerinaldehydphosphat, was somit eine Verbindung zwischen Alkohol und Pentosephosphatzzyklus auf der einen Seite und dem Nucleinsäurestoffwechsel auf der anderen Seite darstellt (14, 48).

Durch andere Aldolasen wird, vor allem in der Leber, Threonin aus Acetaldehyd und Glycin, oder Aceton aus 2 Molekülen Acetaldehyd synthetisiert (11). Bis heute sind Einzelheiten zu dieser Reaktion kaum bekannt, ebenso wie die erst in jüngster Zeit entdeckten Veränderungen des Stoffwechsels der biogenen Amine, wobei aus diesen durch Kondensation mit Acetaldehyd morphinähnliche Substanzen entstehen können (z.B. Tetrahydroisoquinolin, Tetrahydropapaverolin, Salsolinol) (11). Auch ist nicht bekannt, inwieweit diese Substanzen für die Wirkungen des Alkohols verantwortlich oder Bedingungsgefüge des Alkoholismus von Bedeutung sind.

3. Pharmakodynamik

Trotz seiner chemisch recht einfachen Struktur gehört Alkohol zu den pharmakologisch interessanten Substanzen, was auch auf seinen physikalisch-chemischen Eigenschaften beruht:

Alkohol, eine farblose Flüssigkeit sehr niederer Viskosität, ist in jedem Verhältnis mit Wasser mischbar, in Fetten löslich und diffundiert leicht durch Zellwände.

3.1. Wirkungen auf die Leber

In der Leber, dem wichtigsten Organ des Alkoholstoffwechsels, führt Alkohol bei regelmäßiger Aufnahme von kleinen Mengen zu einer Ansammlung von Fett und Proteinen in den Leberzellen, wenngleich sich die Leberfunktion selbst bei der akuten Alkoholintoxikation kaum ändert (37).

Im Gegensatz dazu stehen die zum Teil sehr schweren chronischen Alkoholschäden, die von der leichten Leberverfettung bis zur im Coma hepaticum endenden Leberzirrhose reichen (36, 37, 38, 29).

3.2. Wirkungen auf das ZNS

Das vom Alkohol am schnellsten und am stärksten betroffene Organ ist das ZNS: Wie andere Anästhetika, zu denen auch Alkohol gehört, stimuliert Alkohol bei geringen Blutalkoholspiegeln das ZNS, vermutlich über den Mechanismus der Hemmung inhibitorischer Neurone (3, 37), insbesondere in der Formatio reticularis und des Cortex (20). Daraus ergeben sich die bekannten Alkoholwirkungen wie gesteigertes Selbstvertrauen, verminderte Selbstbeherrschung, größere emotionale Labilität, der Abbau von Hemmungen und das Gefühl größerer Leistungsfähigkeit, das aber nur im Ausnahmefall (z.B. bei gehemmten Personen oder manchen Rednern

und Schriftstellern) nicht trügt. Die Alkoholwirkungen sind dabei beim Ansteigen des Alkoholspiegels stärker als beim Abfallen und im übrigen dem Blutalkoholspiegel in etwa proportional (31, 37).

Bei höheren Dosen treten die anästhetischen, analgetischen und depressiven Wirkungen immer mehr in den Vordergrund, wobei die therapeutische Breite sehr klein ist (47), so daß Alkohol trotz vieler diesbezüglicher Versuche als Anästhetikum kaum in Betracht kommt.

Im Gegensatz zu den minimalen Folgen mäßigen Alkoholgenusses führt Alkoholabusus über einen ungeklärten Mechanismus jedoch zu einer Vielzahl neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen wie dem Korsakow-Syndrom, der Wernickeschen Encephalopathie und der alkoholischen Polyneuritis, um nur die wichtigsten zu nennen (44, 47).

3.3. Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

Alkohol führt im Gastrointestinaltrakt hauptsächlich zu einer allgemein erhöhten Sekretion und erhöhten Motilität, wobei dies jedoch auch in hohem Maße von der Art und Konzentration des alkoholischen Getränks abhängig ist.

Es sind von der z.T. sehr stark erhöhten Sekretion vor allem der Magen und das Pankreas betroffen:

Im Magen steigt dabei die Säureproduktion, wobei als Mechanismus eine erhöhte Gastrinsekretion durch Alkohol diskutiert wird (5). Über diesen Mechanismus, zusammen mit der direkt irritativ-reizenden Wirkung vor allem stärkerer alkoholischer Getränke, (die auch für die relativ hohe Incidenz von Carcinomen des oberen Gastrointestinaltraktes eine Rolle spielen dürfte), läßt sich so auch das Auftreten von Ösophagitiden, atrophischer Gastritis und Duodenal- und Magenulcera bei über 30 % aller Alkoholiker gut erklären (36, 37, 38).

Über einen ähnlichen Mechanismus, -die Freisetzung von Sekretin nach Alkoholgenuß mit resultierender Hypersekretion und Blockade des Gangsystems mit Enzymproteinen - kann es zur akuten oder chronisch rezidivierenden Pankreatitis kommen (36, 38), die in der Klinik oft größte Probleme bereiten.

3.4. Wirkungen auf die Atmung

Alkohol kann auf die Atmung sowohl frequenzsteigernd wie auch frequenzsenkend wirken, wobei jedoch die Reaktion auf Kohlendioxid immer schlechter als normal ist (22), und hohe Dosen führen zur zunehmenden Atemdepression, die bei sehr hohen Alkoholspiegeln (ca. 4 %, individuell jedoch stark unterschiedlich) letal endet.

3.5. Wirkungen auf die Skelettmuskulatur

Alkohol übt auf die Skelettmuskulatur nur einen geringen Einfluß aus, wobei sogar die Leistungsfähigkeit steigen kann. Dies beruht hauptsächlich auf seiner zentralen Wirkung (geringeres Ermüdungsgefühl), aber evtl. auch auf einer etwas verbesserten Durchblutung und der Tatsache, daß Alkohol einen gut verfügbaren Energieträger darstellt.

3.6. Wirkungen auf das kardiovaskuläre System

Auch das kardiovaskuläre System wird durch Alkohol beeinflusst: Alkohol verursacht bereits in geringen Mengen eine Vasodilatation, vor allem in den Hautgefäßen, welche als Wärme und evtl. als Rötung empfunden wird.

Diese klinische Erscheinung zeigt sich besonders deutlich bei einem Teil der asiatischen Bevölkerung, wo diese Rötung als ausgesprochenen Flush, begleitet von Tachycardie, Hypotonie und Engegefühl, imponieren kann. Es ist jedoch nicht bekannt, inwieweit dies auf die Ausschüttung von biogenen Aminen, die zentrale Alkoholwirkung, oder die vermehrte Bildung bzw. den ver-

ringerten Abbau von Acetaldehyd, einem Metaboliten des Alkoholabbaus, zurückzuführen ist (3, 16, 17, 37).

Im Gegensatz zu den peripheren Gefäßen wird das Herz von Alkohol nur wenig beeinflusst (47), ebenso wie die Coronargefäße, bei denen ein vermehrter Blutfluß nach mäßigen Alkoholdosen nicht nachgewiesen werden konnte (47).

Doch wie bei allen anderen Organen auch, kann chronisch hoher Alkoholgenuß auch am Cardiovasculären System zu Schäden führen, die sich evtl. als Hypertonie oder Cardiomyopathie klinisch manifestieren können (24, 35, 37).

3.7. Wirkungen auf die Niere

Alkohol übt auf die Niere eine diuretische Wirkung aus, ganz abgesehen von der höheren, mit alkoholischen Getränken aufgenommenen Flüssigkeitsmenge.

Dieser diuretische Effekt kommt vermutlich durch eine Hemmung der Antidiuretic-Hormon-Ausschüttung im supraopticohypophysären System zustande und ist beim Ansteigen des Blutalkoholspiegels diesem in etwa proportional, während er beim Abfall nicht oder nur kaum zu beobachten ist (47). Ansonsten hat Alkohol auf die Niere keine Wirkungen, normalerweise auch nicht bei chronischem Alkoholabusus (37).

Alkohol bewirkt über einen ähnlichen Mechanismus, nämlich über ein Eingreifen an den zentralen Temperaturregulationssystemen, einen Abfall der Körpertemperatur, was in Verbindung mit der schon genannten Vasodilatation besonders bei kalter Außentemperatur sehr schnell zu Unterkühlungen führen kann (47).

3.8. Teratogene Wirkungen

Die teratogenen Wirkungen des Alkohols bei höherer Dosierung sind beträchtlich und es wird angenommen, daß Alkoholabusus heute die häufigste Ursache teratogenetisch bedingten Schwachsinns in der westlichen Welt ist (37). Dies dürfte dabei nicht auf eine Schädigung der Keimzellen zurückzuführen sein, sondern

auf einer Hemmung des Keimwachstums in der frühen Embryonalperiode beruhen (2).

3.9. Wirkungen auf das endokrine System

Zuletzt soll noch kurz auf die Wirkung von Alkohol auf das endokrinologische System eingegangen werden:

Bereits nach kleinen Dosen Äthanol steigt die Urinausscheidung von Adrenalin, Noradrenalin und deren Metaboliten. Gleichzeitig wird die zelluläre Rückresorption der Katecholamine gehemmt, woraus ein höherer Blutspiegel und ein geringerer Gehalt im Nebennierenmark resultiert (10). Dieser erhöhte Blutkatecholaminspiegel könnte dann nach Alkoholgenuß auch für die vorübergehende leichte Hyperglykämie, das geringgradige Ansteigen des Blutdrucks und die leichte Mydriasis verantwortlich sein (37).

Wenn man einigen Forschungsergebnissen der letzten Jahre glauben darf, scheinen die biogenen Amine für das Verständnis des Alkoholismus eine wesentlich größere Rolle zu spielen: In Versuchen konnte gezeigt werden, daß durch Kondensation von Acetaldehyd (aus dem Alkoholabbau) und biogenen Aminen morphinähnliche Stoffe entstehen, die ihrerseits die Alkoholabhängigkeit und viele typische Alkoholwirkungen erklären könnten (4, 6, 11).

Trotz dieser spektakulären neuen Forschungsergebnisse ist man jedoch auch heute nach wie vor nicht in der Lage, hieraus das Bedingungsgefüge des Alkoholismus zu erklären.

4. Problemstellung

In dieser Arbeit soll der Alkoholmetabolismus bei Asiaten mit der unusual ALDH im Vergleich zu Europiden mit usual ALDH und zu Asiaten mit usual ALDH untersucht werden.

Es soll auch die Flushsymptomatik, die Pulsrate und der Blutdruck bei verschiedenen Enzymtypen besonders in Bezug auf Aldehyddehydrogenase beobachtet und außerdem die Elektrokardiographie ausgewertet werden.

Die Untersuchung des Alkoholmetabolismus wird nach intravenöser Gabe von Äthylalkohol durchgeführt. Die intravenöse Gabe von Äthylalkohol soll zur Vermeidung von unterschiedlicher Resorption der einzelnen Probanden beitragen.

Die Differenzierung von ALDH war bisher unmöglich. Vor kurzem ermöglichten GOEDDE, AGARWAL, HARADA eine Differenzierung des ALDH-Typs in der Haarwurzel durch Elektrophorese. Die Probanden werden aufgrund der Haarwurzeldifferenzierung in solche mit usual ALDH und unusual ALDH eingeteilt. Diese Differenzierungsmöglichkeit hat uns in die Lage versetzt, Mongolide mit usual und unusual ALDH und im Vergleich dazu Europide (nur usual ALDH) zu untersuchen.

B. Methodik

1. Der Gesamt-Versuchsplan: Probanden

Die Untersuchungen wurden an 24 freiwilligen, gesunden, normalgewichtigen Versuchspersonen im Alter zwischen 20 und 58 Jahren durchgeführt.

Es handelte sich hierbei bereits um nach der Alkoholverträglichkeit und der Rasse ausgewählte Probanden, die in drei Gruppen eingeteilt wurden:

- Gruppe I: 10 Kaukasier, die Alkohol gut vertragen.
- Gruppe II: 6 Asiaten, die Alkohol gut vertragen.
- Gruppe III: 8 Asiaten, die auf Alkoholgenuß mit Unverträglichkeitserscheinungen oder Flush reagierten. Diese Personen tranken normalerweise kaum Alkohol.

Bei den so ausgewählten Probanden wurde alsdann aus Haarwurzeln im Institut für Humangenetik der Universität Hamburg der ALDH-Typ untersucht: Es zeigte sich hier, daß alle Probanden der Gruppen I und II usual ALDH und alle Probanden der Gruppe III unusual ALDH hatten. Diese Enzymuntersuchungen wurden nach Abschluß unserer Infusionsversuche nochmals durch erneute Analyse überprüft.

In dieser Arbeit soll jedoch nur auf Gruppe III eingegangen werden (Tab. 1).

Vor Versuchsbeginn durften die Probanden mindestens 12 Stunden keinen Alkohol mehr trinken und sollten mindestens 9 Stunden alimentär nüchtern sein.

Direkt vor Versuchsbeginn wurde ein EKG angefertigt, welches nach Abschluß der Infusion und am Versuchsende wiederholt wurde. Zum Versuch selbst wurde den Probanden Äthanol als Lösung von

Proband-Nr.	Geschl.	Alter Jahre	Nationalität	Alkohol- konsum/ Woche	regelmäßige Medikamente	Raucher	r
1	m	21	Thailand	-	nein	nein	0,62
2	m	24	Indonesien	30 g	nein	nein	0,86
3	m	32	Vietnam	240 g	nein	ja	0,64
4	m	29	Vietnam	-	nein	nein	0,56
5	m	24	Vietnam	-	nein	nein	0,57
6	m	29	Indonesien	60 g	nein	nein	0,54
7	m	27	Indonesien	120 g	nein	ja	0,62
8	w	29	Korea	20 g	Ovulations- hemmer	ja	0,62

Tabelle 1: Unsere Probanden mit unusual ALDH in der Übersicht

0,5 Gramm Alkohol pro Kilogramm Körpergewicht in 500 ml isotonischer Kochsalzlösung in eine Vene des rechten Unterarmes infundiert und zwar mit einer konstanten Geschwindigkeit von 250 ml pro Stunde, oder aufsteigend 15 Minuten lang 50 ml/h, weitere 15 Minuten 100 ml/h und ab dann ebenfalls mit 250 ml/h (mittels Infusomaten).

Es wurden während der gesamten Versuchsdauer regelmäßig in 15-minütigem Abstand, eine Viertelstunde vor und nach Infusionsende alle 5 Minuten, Blutproben aus einem in eine Vene des kontralateralen Armes platzierten Venenverweilkatheter mittels leicht heparinisierter Kunststoffspritzen entnommen.

Außerdem wurden regelmäßig die Pulsfrequenz und der Blutdruck gemessen und alle subjektiven und objektiven Veränderungen (auch psychische) des Probanden notiert. Nach der Blutentnahme wurden die Blutproben ins Labor transportiert und hier der Alkoholgehalt sofort gaschromatographisch bestimmt, wozu wir einen Headspace-Gaschromatographen der Firma Perkin-Elmer verwendeten, der mit einem Digitalintegrator Typ 3380 A (Hewlett-Packard) gekoppelt war, der die Analysenergebnisse in analoger und digitaler Form darstellte (siehe Abb. 5).

An jeder Blutprobe führten wir dabei jeweils zwei Analysen des Blutalkoholgehaltes durch, ferner überprüften wir regelmäßig die Richtigkeit unserer Bestimmungen mittels normierter Standardlösungen.

Die so gewonnenen und überprüften Werte wurden dann mit den dazugehörigen Zeitangaben auf Lochkarten übertragen, die uns jederzeit eine weitere Bearbeitung und Auswertung mittels elektronischer Rechenanlagen ermöglichen.

Die Listen wurden dann maschinell erstellt, aus denen die Zeiten, unsere Meßergebnisse, der errechnete Mittelwert wie auch die Geschwindigkeit des Alkoholabbaus klar ersichtlich waren. Da uns einerseits die Rasterung der Kurven von 64 x 100 Punkten als zu ungenau erschien, andererseits die Erstellung eines diesbezüglichen Graphikprogrammes den Rahmen eines Vorversuchs doch

erheblich gesprengt hätte, fertigten wir zusätzlich manuell genaue Kurven.

```

AF 0380R          STOP  OFF          REJECT OFF
DL: OFF          ATTN  LOG
MV/M  30
  
```

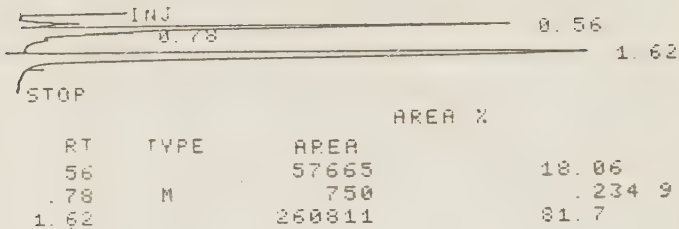


Abb. 5: Eines der von der Maschine gelieferten Analyseergebnisse. (Der erste große Peak entspricht Äthanol, der zweite dem inneren Standard.)

2. Theoretische Grundlagen der Äthanolelimination

Widmarks Faktoren β und r

Die klassische Eliminationskinetik des Äthanols wurde vor allem von Widmark untersucht und in mathematischen Ableitungen niedergelegt. Nach Widmark folgt die Elimination von Äthylalkohol dem Gesetz der "nullten Ordnung" von Arrhenius, d.h. daß der Alkohol unabhängig von seiner Konzentration im Körper verstoffwechselt wird. Diese Eliminationskinetik gilt jedoch erst oberhalb einer gewissen minimalen Äthanolkonzentration; darunter verläuft die Blutalkoholkurve nicht linear, sondern nach einer e-Funktion.

Für die Elimination von Äthylalkohol gilt nach Widmark für den Bereich des linearen Abfalls der Blutalkoholkurve:

$$C_t = C_0 - \beta \cdot t$$

Dabei ist C_t die Äthanolkonzentration im Blut zur Zeit t , t die Zeit nach Beginn der Äthanolelimination, also nach der Applikation des Alkohols, β der Konzentrationsabfall in der Zeiteinheit und C_0 die gedachte Äthanolkonzentration, die sich im Körper im Verteilungsgleichgewicht befinden würde, wenn die aufgenommene Äthanolmenge unmittelbar nach der Verabreichung, d.h. zur Zeit $t = 0$, gleichmäßig im Körper verteilt wäre (ELBEL (8) 1956, SEIFERT (39) 1955, WIDMARK (49) 1932). C_0 könnte man auch durch den Ausdruck $\frac{A_0}{G \cdot r}$ definieren, wobei A_0 die aufgenommene Äthanolmenge, G das Körpergewicht und r der Verteilungskoeffizient ist. Die in einer bestimmten Zeit eliminierte Äthanolmenge $\frac{A}{t}$ ist folglich das Produkt aus dem Körpergewicht G , dem Verteilungskoeffizienten r und aus β , dem Konzentrationsabfall in der Zeiteinheit t :

$$\frac{A}{t} = G \cdot r \cdot \beta \text{ oder } A = G \cdot r \cdot \beta \cdot t$$

A ist die in der Zeit t umgesetzte Äthanolmenge.

Man berechnet für den Menschen eine stündliche Eliminationsleistung von durchschnittlich 150 mg Äthanol pro kg Körpergewicht pro Stunde oder ca. 16 mg. Äthanol pro 100 ml Blut pro Stunde (KALANT 1971). Demnach ist die im Körper zur Zeit t noch verbliebene Äthanolmenge

$$A_t = G \cdot r \cdot (C_0 - \beta \cdot t) \text{ oder } A_t = G \cdot r \cdot C_t$$

Schließlich läßt sich annähernd die aufgenommene Äthanolmenge A_0 berechnen:

$$A_0 = G \cdot r \cdot (C_t + \beta \cdot t)$$

Der Eliminationsfaktor β , der Konzentrationsabfall in der Zeiteinheit t , ist nach Widmark unabhängig von der zugeführten Äthanolmenge. In einer "idealen" Blutalkoholkurve stellt β die Neigung der Geraden, d.h. des linearen Kurvenabschnittes dar.

Der Verteilungsfaktor r ist der Teil der Gesamtkörpermasse, in dem die zur Zeit t noch verbliebene Alkoholmenge A_t theoretisch verteilt wäre, um die gleiche Konzentration wie C_t zu erreichen (KALANT (23) 1971). Die Größe r ist die verteilungsaktive oder "reduzierte" Körpermasse (ELBEL (8) 1956, WIDMARK (49) 1932).

Für die forensische Begutachtung reichen diese Berechnungsmöglichkeiten der klassischen Äthanoleliminationskinetik nach Widmark - etwas modifiziert für die moderne Computertechnik - sicherlich aus. Handelt es sich um ein Verkehrsdelikt, nimmt man einen 60-Minuten-Eliminationsfaktor β_{60} von 0,10 bis 0,12 (in Promille gerechnet) an. Bei der Frage einer Straftat im Rausch, der im Sinne der verminderten Zurechnungsfähigkeit zur Exkulpation des Beschuldigten führen kann, muß ein höheres β_{60} , nämlich mindestens 0,15 angewendet werden (MACHATA et al (30) 1971, SEIFERT (39) 1955). Für den Widmark-Faktor r scheint ein Wert um 0,7 am sinnvollsten zu sein (KALANT (23) 1971, KOPUN et al (24) 1977, SEIFERT (39) 1955).

Ob die klassischen Vorstellungen zur Eliminationskinetik von Widmark für die Physiologie oder Pharmakologie genügen, sollte zumindest kritisch untersucht werden. So fordert z.B. Widmark - wie schon erwähnt - die Unabhängigkeit des Faktors β von der zugeführten Äthanolmenge bzw. von der Äthanolkonzentration. Neuere Untersuchungen zeigen aber, daß β doch nicht völlig unabhängig von der Äthanolkonzentration ist (ELBEL (8) 1956, SEIFERT (39) 1955, WAGNER (46) 1976, WILKINSON et al (50), 1977).

An Hand der folgenden Arbeit über die Pharmakokinetik nach intravenöser Äthanolinfusion beim Menschen soll deshalb versucht werden, genauere Kenntnisse über die Elimination von Alkohol zu gewinnen. Es soll untersucht werden, ob die klassischen Vorstellungen über die Pharmakokinetik von Alkohol nach Widmark noch gelten, wenn "atypische" Enzymvarianten beteiligt sind.

Ergebnisse

1. Die Blutalkoholkurve und ihre Parameter

Die Blutalkoholkurven unserer Probanden sowie die dazugehörigen Parameter sind in den Abbildungen 6 bis 13 dargestellt.

Zum Verständnis erscheinen aber noch einige Bemerkungen notwendig:

Wie schon erwähnt, wurde bei allen Probanden gewichtsbezogen die gleiche Menge Alkohol von 0,5 g Alkohol pro Kilogramm Körpergewicht infundiert. Auch die Infusionsgeschwindigkeit v_i (ebenfalls gewichtsbezogen) war bei allen Probanden in etwa gleich groß (ca. 0,25 mg/g h). Die Infusion begann nicht von Anfang an mit konstanter Geschwindigkeit, sondern wie schon erwähnt, 15 Min. mit etwa 50 ml/h (entsprechend 50 g/g · h), dann 15 Min. mit etwa 100 ml/h und erst dann mit etwa 250 ml/h (= 0,25 mg/g h).

Dieser gestaffelte Infusionsbeginn ist in den Kurven gut zu erkennen, bei der Berechnung der Parameter wurde dieser langsame Anstieg selbstverständlich berücksichtigt.

Zeichenerklärung zu den Abbildungen 6 bis 13

●●●●●●●●●● = Blutalkoholmeßwert

▲▲▲▲▲▲ = Pulsrate

***** = Systolischer und diastolischer Blutdruck

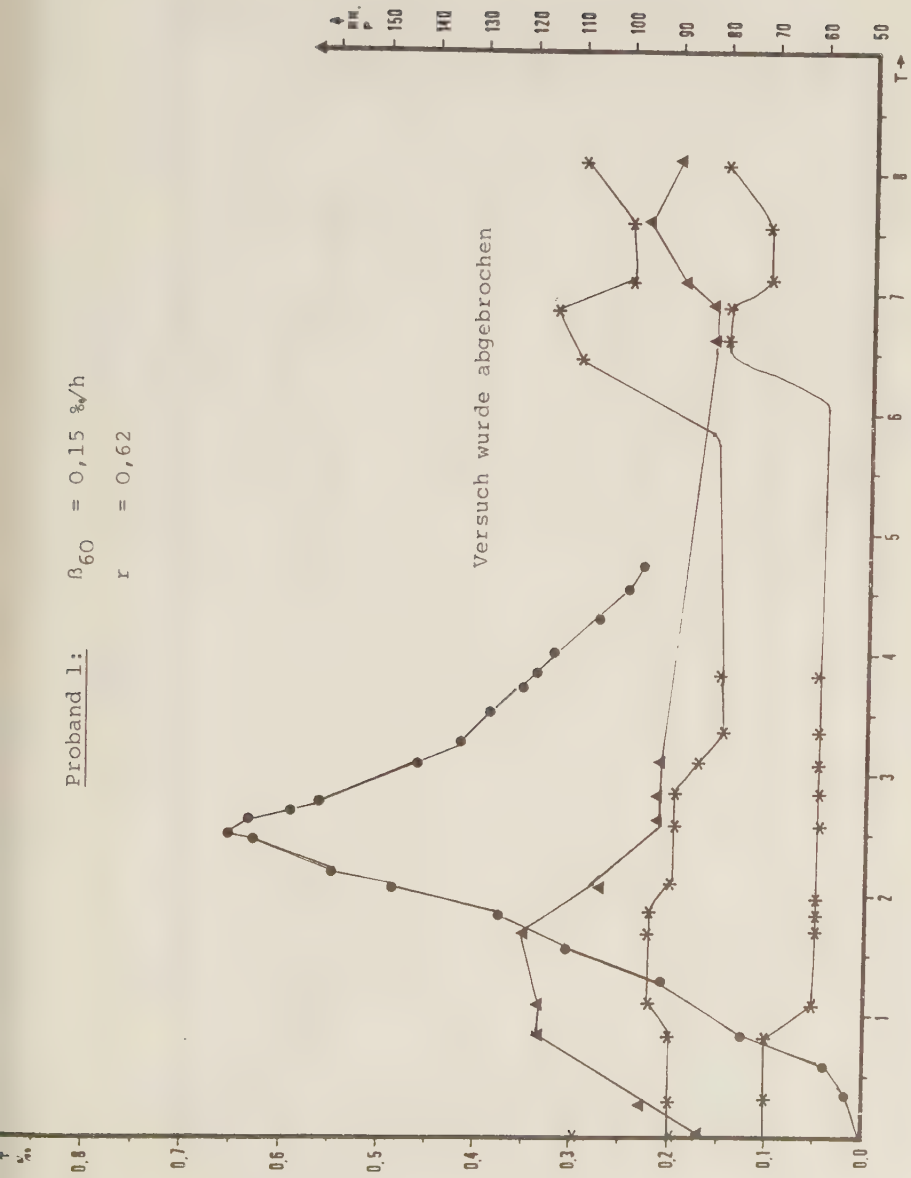


Abb. 6: Die Blutalkoholkurve und die Parameter des Alkoholabbaus von Proband 1

Proband 2: $\beta_{60} = 0,12 \text{ \%h}$
 $r = 0,86$

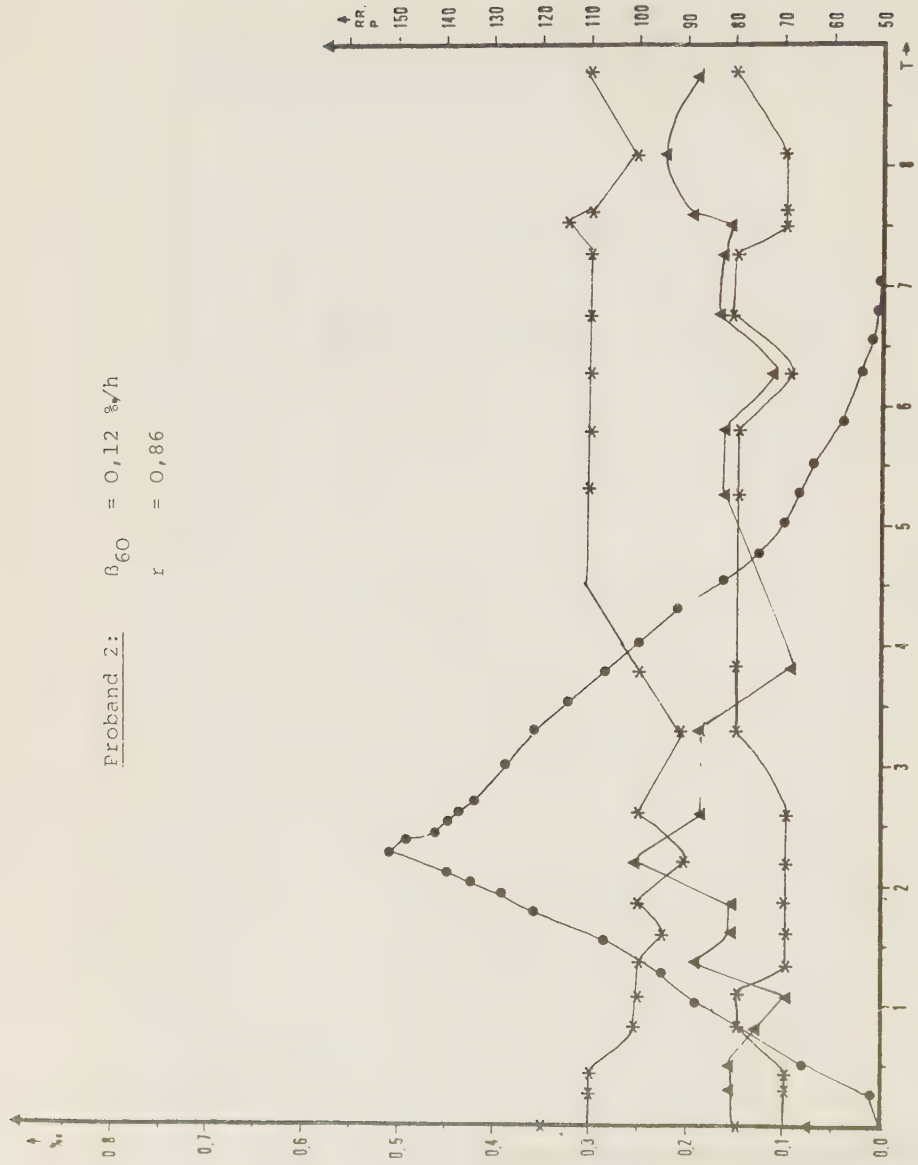


Abb. 7: Die Blutalkoholkurve und die Parameter des Alkoholabbaus von Proband 2

Proband 3: $\beta_{60} = 0,13 \text{ \%h}$

$r = 0,64$

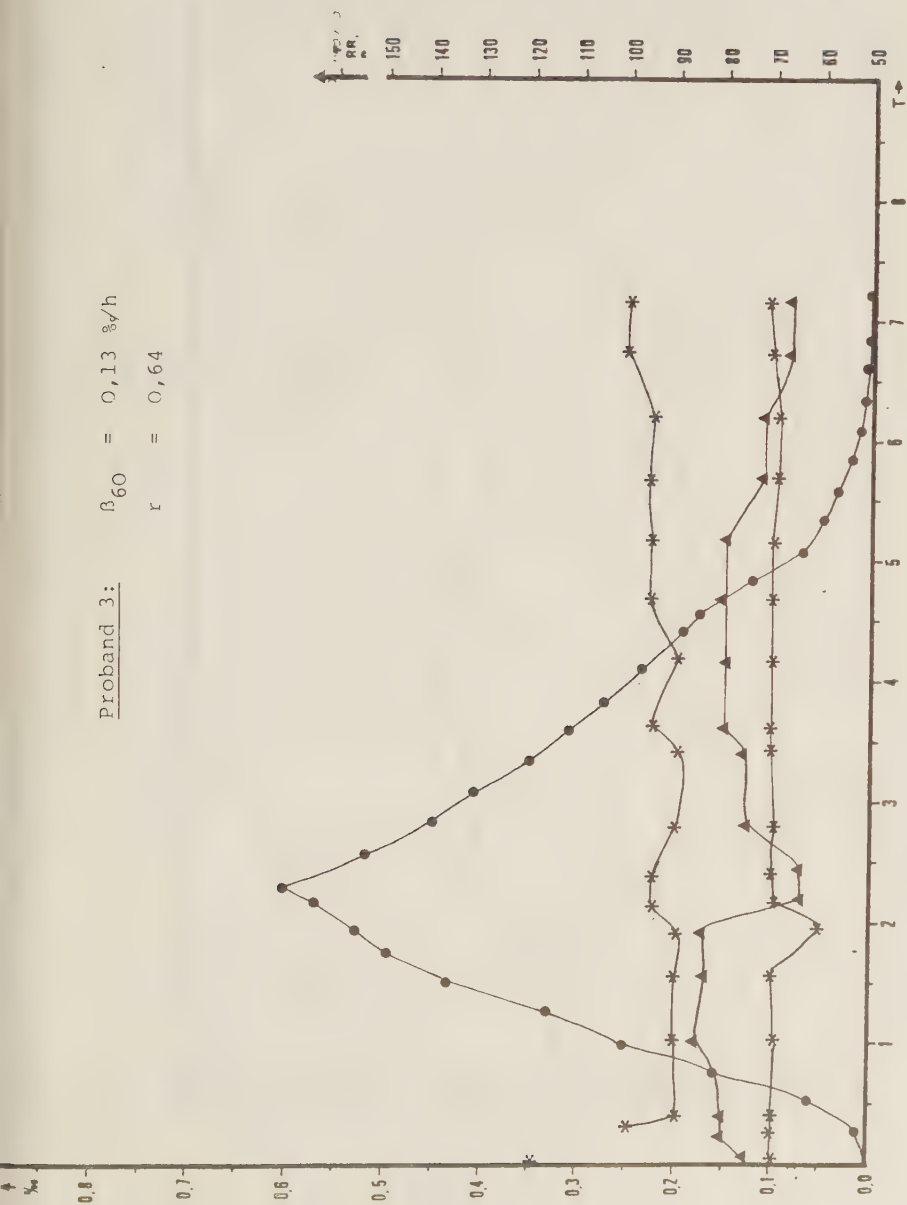


Abb. 8: Die Blutalkoholkurve und die Parameter des Alkoholabbaus von Proband 3

Proband 4: $\beta_{60} = 0,15 \text{ \%h}$
 $r = 0,56$

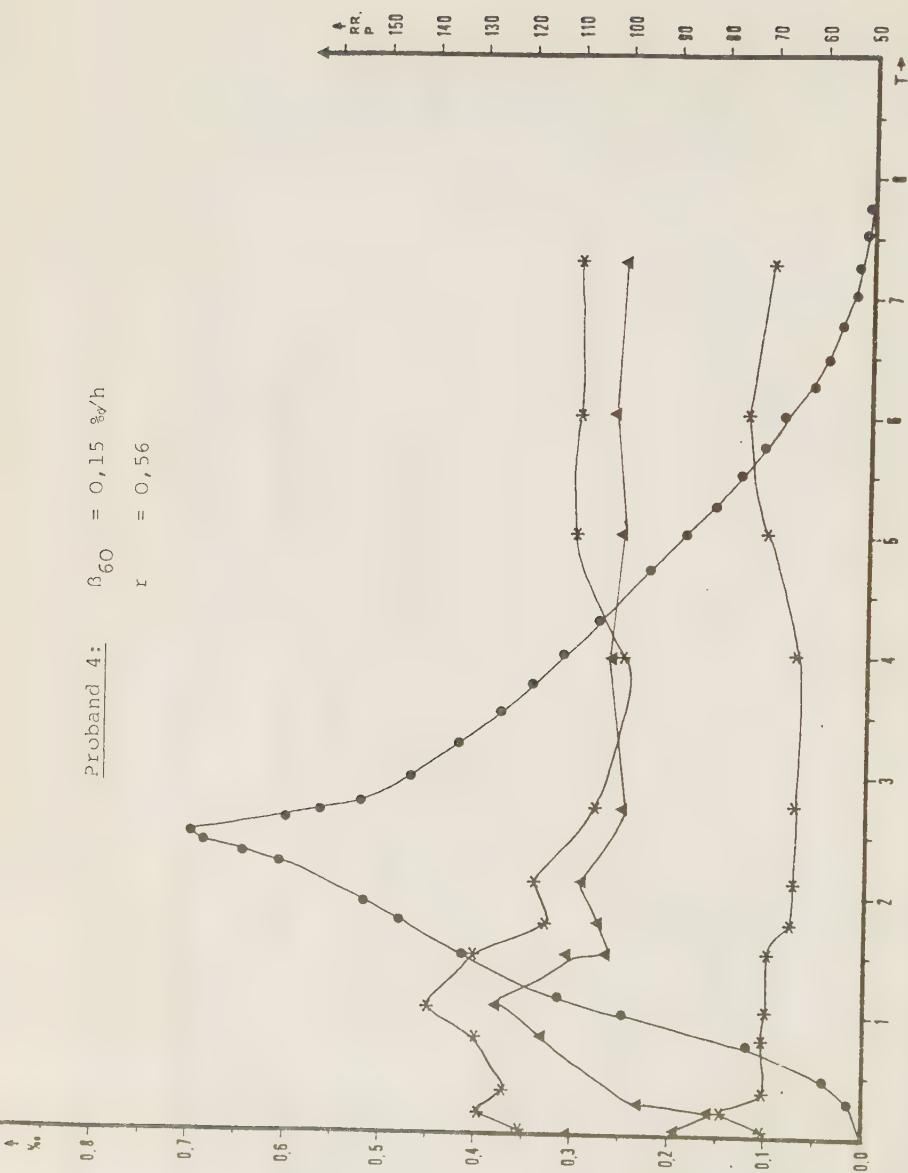


Abb. 9: Die Blutalkoholkurve und die Parameter des Alkoholabbaus von Proband 4

Proband 5:
 $\beta_{60} = 0,16 \text{ \%}/h$
 $r = 0,57$

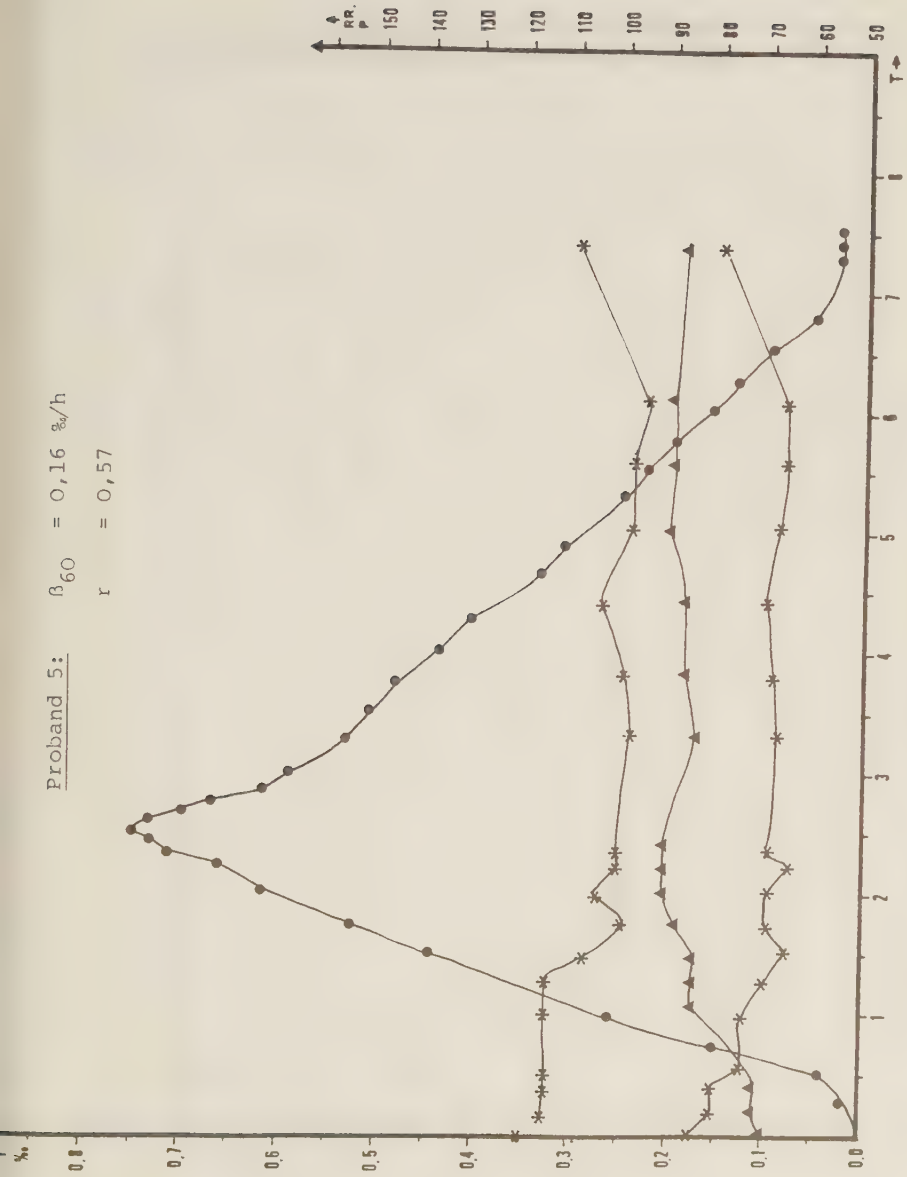


Abb. 10: Die Blutalkoholkurve und die Parameter des Alkoholabbaus von Proband 5

Proband 6:

$$\beta_{60} = 0,13 \text{ \%}/h$$

$$r = 0,54$$

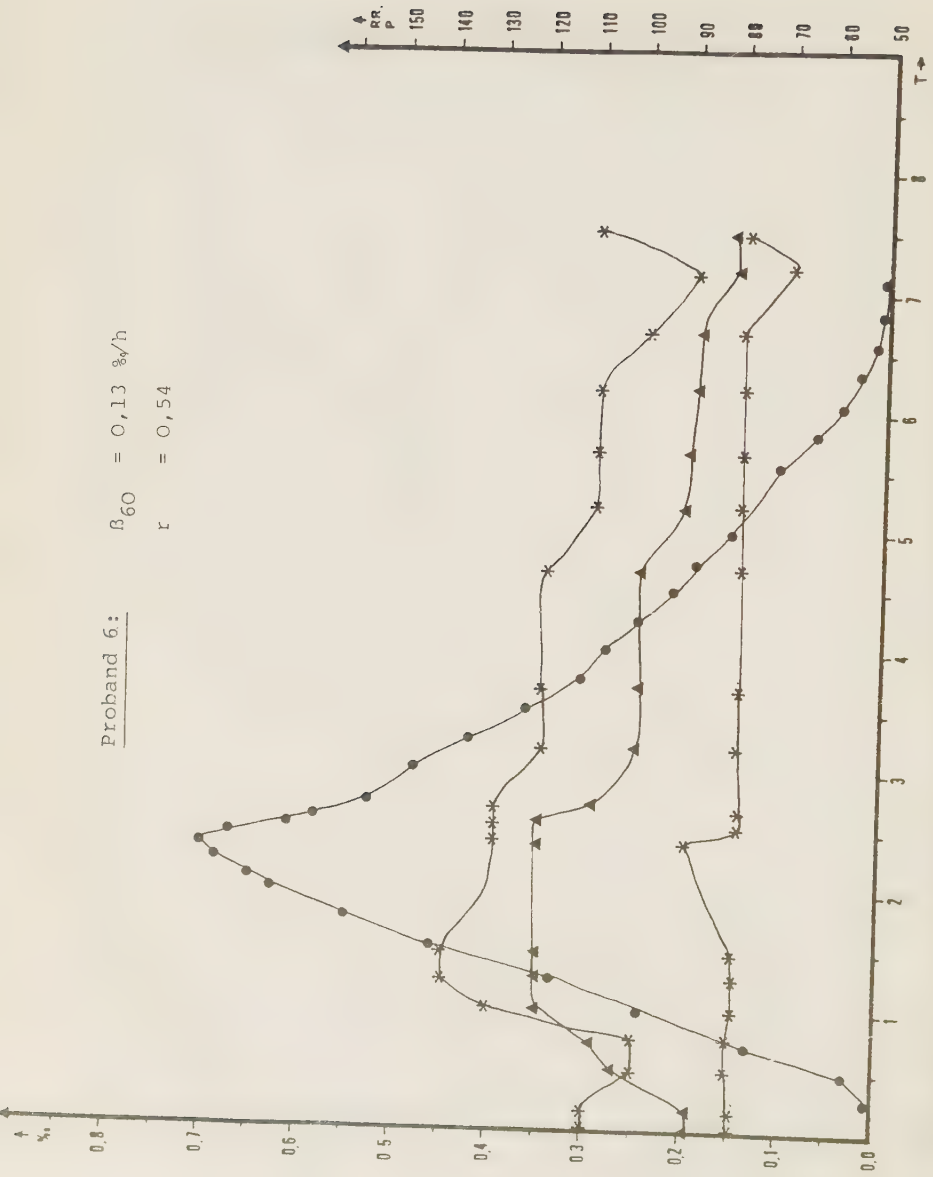


Abb. 11: Die Blutalkoholkurve und die Parameter des Alkoholabbaus von Proband 6

Proband 7:

$$\beta_{60} = 0,15 \text{ g/h}$$

$$r = 0,62$$



Abb. 12: Die Blutalkoholkurve und die Parameter des Alkoholabbaus von Proband 7

Proband 8: $\beta_{60} = 0,15 \text{ \%}/h$
 $r = 0,62$

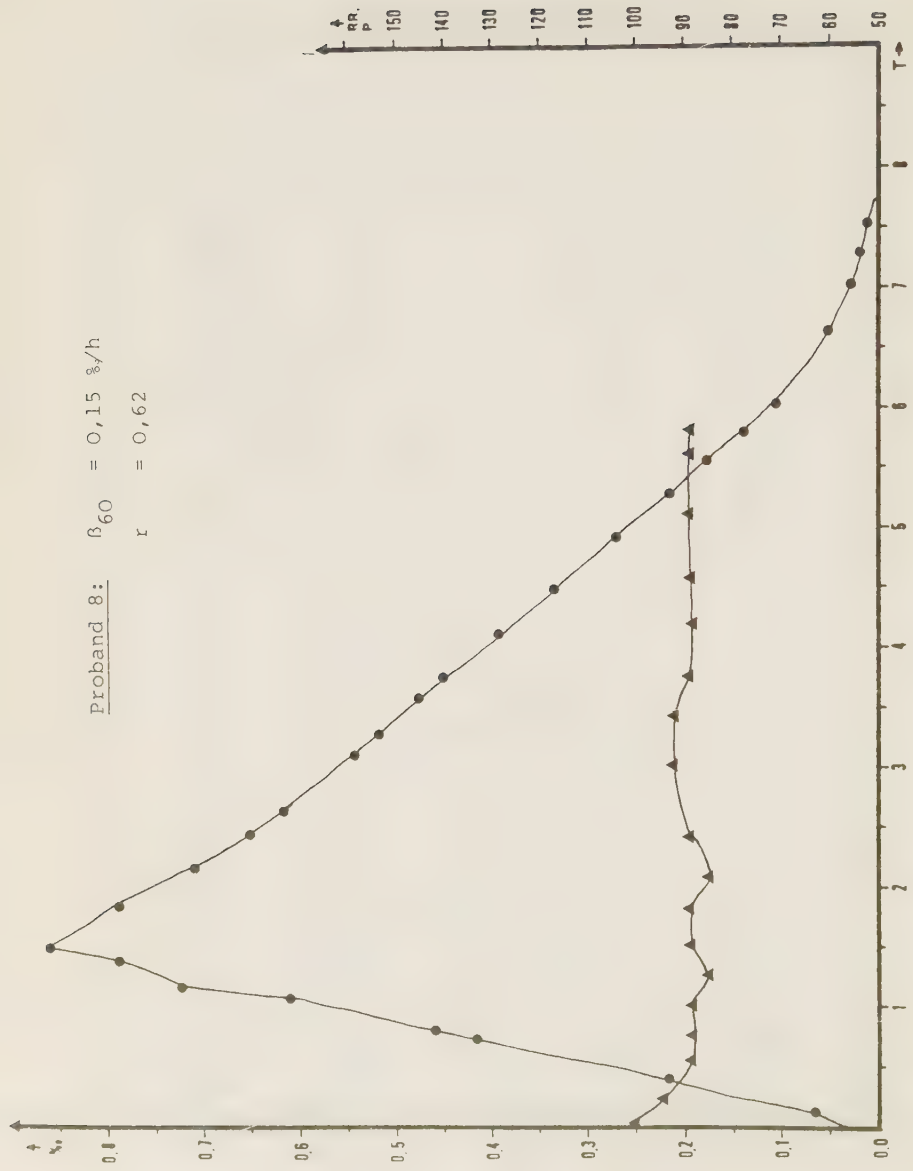


Abb. 13: Die Blutalkoholkurve und die Parameter des Alkoholabbaus von Proband 8

Zusammenfassend sind die Mittelwerte der Parameter unserer 6 Probanden sowie deren Bereiche und Standardabweichungen in Tabelle 2 dargestellt. (Eine weitergehende statistische Auswertung erscheint in Anbetracht der geringen Probandenzahl als nicht berechtigt.)

Parameter	Mittelwert	Standard abweichung	Bereich
β_{60}	0,142 %./h	0,013	0,12 - 0,16
r	0,628	0,099	0,54 - 0,86

Tab.2.: Die Mittelwerte und Bereiche der Parameter unserer acht Probanden.

2. Klinische Veränderungen

2.1. Elektrokardiographische Veränderungen

Bei der Begutachtung der vor und nach Infusionsbeginn, nach Infusions- und nach Versuchsende durchgeführten Elektrokardiogramme zeigen diese eine Abflachung der T-Wellen bei 3 Probanden (Proband 1, 4, 5).

2.2. Puls und Blutdruck

Sowohl die Pulsfrequenz als auch der Blutdruck unserer Probanden wurde, wie schon erwähnt, regelmäßig gemessen aufgezeichnet und in unseren Alkoholkurven graphisch mit dargestellt (vgl. Abb. 6 - 13).

Es zeigt sich hierbei, daß sich Pulsfrequenz und Blutdruck während der Versuchsdauer nur unwesentlich änderten. Nur 3 Probanden (Proband 1, 4, 5) zeigten stark erhöhte Pulsrate und Blutdruckschwankungen. Es zeigten sich insbesondere keine Veränderungen in Abhängigkeit von der Blutalkoholkonzentration, während bei allen Probanden während der Schlafphasen ein leichtes Abfallen des mittleren Blutdrucks zu beobachten ist (s. Abb. 6 - 13).

2.3. Veränderungen der Hautdurchblutung

Wir hatten ein ganz besonderes Interesse an der Hautdurchblutung, insbesondere der des Gesichtes, um das Phänomen des Flushes in Abhängigkeit der Blutalkoholkonzentration zu untersuchen.

Die klinischen Symptome unterteilen wir bei Flushing nach der Feststellung von Mizoi

Die Gruppe ohne Flushing: Keine Änderung des Gesichtes.

Die Gruppe mit leichtem

Flushing:

Flushing nur in der Umgebung der Augen.

Die Gruppe mit starkem

Flushing:

Flushing im Gesicht, manchmal in Kombination mit Flushing am Hals, Brustbereich, obere und untere Extremitäten.

Von den 8 Probanden mit unusual ALDH zeigten 5 Probanden (Proband 2, 3, 6, 7, 8) leichten Flush.

3 Probanden (Proband 1, 4, 5) mit unusual ALDH zeigten aber sehr ausgeprägtes Flushphänomen.

3. Subjektive Alkoholwirkungen

3.1. Durst und Mundtrockenheit

Das Gefühl des Durstes und der Mundtrockenheit war eine bei allen unseren Probanden zu beobachtende Wirkung, die bei einem Blutalkoholspiegel zwischen 0,05 und 0,2 Promille einsetzte.

Das Gefühl der Mundtrockenheit nahm während der weiteren Infusion langsam zu, um dann nach Infusionsende schnell abzufallen.

3.2. Heiterkeit

Ab einer Alkoholkonzentration von 0,1 bis 0,2 Promille wirkten alle Probanden etwas angeheitert und entspannt. Dies zeigte sich vor allem dadurch, daß sie etwas freier redeten und leichter zu erheitern waren. Nach Ende der Infusion war aber diese Alkoholwirkung kaum mehr zu beobachten.

3.3. Wärmeempfindung

Alle unsere Probanden gaben während der Infusion von etwa 0,15 % an, ein Wärmegefühl zu verspüren. Die Wärme wurde dabei vor allem im Gesicht bemerkt. Wie die meisten anderen Alkoholwirkungen verschwand jedoch bei allen Probanden das Wärmegefühl kurz nach Infusionsende.

3.4. Geschmacksempfindung

Von unseren 8 Probanden gaben 4 während der Infusion auch eine Geschmacksempfindung an (Proband 1, 4, 5, 8):

Die Probanden bemerkten etwa 1/2 Stunde nach Infusionsbeginn einen leicht unangenehmen, etwas bitterlichen Zitronengeschmack, der aber weder kontinuierlich, noch bis zum Infusionsende wahrgenommen wurde.

C. Diskussion

1. Die Versuchsanordnung

Die in dieser Arbeit untersuchten Probanden sind hoch selektiert: Es handelt sich ausnahmslos um Asiaten, die alkoholische Getränke gut vertragen und bei denen durch Enzymuntersuchungen unusual ALDH nachgewiesen wurde. Ihr habitueeller Alkoholkonsum bewegte sich dabei durchschnittlich zwischen 20 und 150 Gramm reinen Alkohols pro Woche. Unter unseren Probanden befanden sich keine Alkoholiker.

Unsere Probanden waren zum Versuch selbst nüchtern und hatten mindestens 12 Stunden keinen Alkohol mehr zu sich genommen. Dies erschien uns notwendig, um eine Verfälschung unserer Meßwerte zu vermeiden.

Zum eigentlichen Versuch infundierten wir unseren Probanden intravenös 0,5 Gramm Alkohol pro Kilogramm Körpergewicht in 500 ml physiologischer Kochsalzlösung während zwei Stunden. Es war aus dieser Dosierung nicht zu erwarten, daß sich Blutalkoholkonzentrationen von über 1 ‰ ergeben würden.

Wir begannen bei unseren Probanden die Infusion 15 Min. mit etwa 50 ml/h (entsprechend 50 g/ g · h), dann 15 Min. mit etwa 100 ml/h und erst dann mit etwa 250 ml/h (=0,25 mg/ g · h).

Die eigentliche Alkoholbestimmung erfolgte sofort nach Gewinnung der Proben gaschromatographisch. Die so erhaltenen Werte wurden von uns dann aufgelistet und graphisch dargestellt.

Wir beobachteten unsere Probanden während des gesamten Versuchsverlaufs und notierten regelmäßig Blutdruck, Pulsfrequenz, die Änderung der Hautdurchblutung und sonstige subjektive und objektive Veränderungen unserer Probanden, wie dies auch von Mizoi angegeben wurde (32, 33, 34).

Bei diesem Versuch berechneten wir die Widmark-Faktoren β und r . Beim Vergleich der so ermittelten Parameter mit den in der

Literatur genannten Werten der letzten Jahre finden sich praktisch keine Unterschiede, wie auch aus Tab. 3 zu erkennen ist.

Probanden		Rasse	β_{60} ‰/h	r	Veröffentlichung
n	m/w				
20	m	Euro- päer	0,15	0,68	Widmark 1932
10	w	Euro- päer	0,16	0,55	
16	m	Euro- päer	0,14	0,71	Elbel 1956
16	w	Euro- päer	0,13	0,59	
53		Asia- ten			Akabane 1963
25		Asia- ten	0,16	0,71	Mizoi 1976
8	m	Asia- ten	0,14	0,63	Eigene Werte

Tab. 3: Die Literaturangaben der wichtigsten Parameter des Alkoholabbaus.

Wie bereits erwähnt, hielten wir die Probanden während des Versuches ständig unter Beobachtung und notierten alle objektiven und subjektiven Veränderungen:

Es zeigte sich dabei, daß die Alkoholinfusion bei allen Probanden ab etwa 0,1 ‰, ein mehr oder weniger starkes Durstgefühl und Mundtrockenheit auslöste, während sie gleichzeitig deutlich entspannter waren. Auch die Pulsrate und der Blutdruck sowie die Elektrokardiogramme zeigten keine wesentlichen alkoholbedingten Veränderungen.

2. Der Vergleich mit den anderen Gruppen

Analog zu dieser Untersuchung wurden ähnliche Versuche bei 2 anderen Probandengruppen durchgeführt:

Die erste dieser Gruppen bestand aus Kaukasiern, bei denen eine usual ALDH enzymatisch gesichert war, die zweite Gruppe bestand aus Asiaten mit enzymatisch nachgewiesener usual ALDH, die dritte Gruppe bestand aus Asiaten mit unusual ALDH.

Ergebnisse bei diesem Vergleich mit anderen Gruppen:

Von den 8 Asiaten mit unusual ALDH, die wir untersuchten, zeigten 5 einen linearen Abfall der Blutalkoholkonzentration und sie glichen darin völlig den Europäern und Asiaten mit usual ALDH überein.

Sie zeigten auch nur einen milden Flush. Die 3 Asiaten mit unusual ALDH und starken Flushsymptomen zeigten keinen linearen Abschnitt in ihrer Blutalkoholkurve. Vielmehr war der Verlauf der Alkoholabbaukurve exponentiell.

Bei höherer Serumalkoholkonzentration wurde ein höheres β_{60} festgestellt. Dieses fiel von 0,2 auf 0,1 mg/ml. Diese Kurvenverläufe können nur teilweise durch das Widmark Modell erklärt werden. Bei diesen Probanden muß eine dosisabhängige Eliminationsrate angenommen werden.

Mit dem Widmark Modell können wir die stündliche Abnahme der Serumalkoholkonzentration, den stündlichen Abbau pro kg und den Widmarkschen Reduktionsfaktor r berechnen.

In der Abb. 14 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen für unsere Probanden mit unusual ALDH, ebenso die Werte für die Europiden und asiatischen Probanden mit usual ALDH wiedergegeben.

Es sind keine Unterschiede zwischen den 3 Gruppen zu bemerken.

Unter 0,1 - 0,2 mg/ml zeigten unsere Probanden genauso wie diejenigen mit usual ALDH einen exponentiellen Abfall der Blutalkoholkurve.

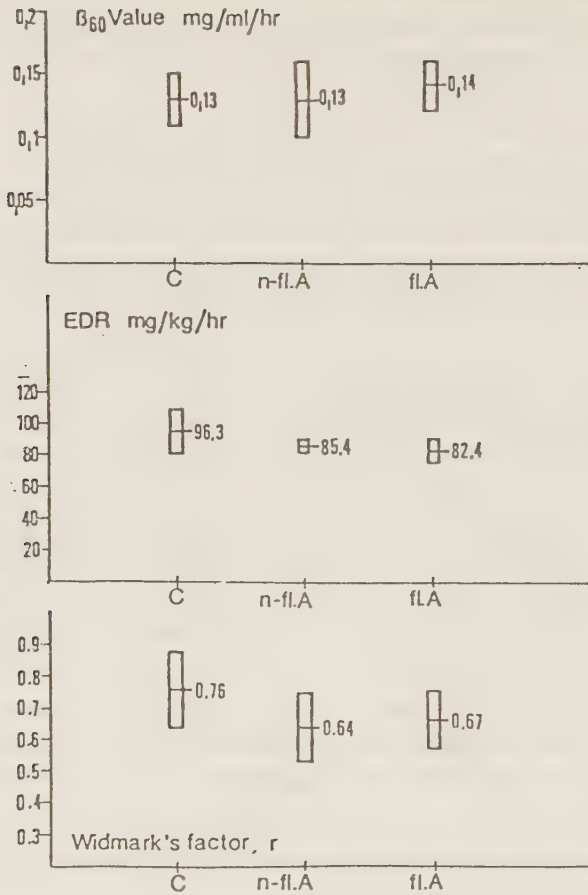


Abb. 14: β_{60} , EDR, Widmark factor r bei Kaukasiern und Mongoliden mit und ohne Flush-Symptomatik.

D. Zusammenfassung

Alkoholismus ist heute ein ständig wachsendes Problem in fast allen Ländern der Welt. Für sein Verständnis scheinen dabei die Pharmakodynamik und -kinetik von Äthanol von herausragender Bedeutung zu sein (neben kulturellen und sozialen Hintergründen).

Nach eingehender Schilderung des uns heute bekannten Alkoholstoffwechsels wird in dieser Arbeit über Alkoholinfusionsversuche bei 8 Asiaten mit biochemisch gesicherter unusual ALDH berichtet:

Es wurden den Probanden innerhalb 2 Stunden 0,5 Gramm Alkohol pro Kilogramm Körpergewicht infundiert und in den alle 15 Minuten entnommenen Blutproben die Blutalkoholkonzentration gaschromatographisch bestimmt. Während des Versuchs wurden die Probanden beobachtet und Pulsfrequenz, Blutdruck sowie objektive und subjektive Veränderungen registriert.

Dabei zeigte sich, daß schon geringe Mengen Alkohol recht typische Wirkungen wie Mundtrockenheit, Entspannung, Wärme sowie Leichtigkeitsgefühl hervorrufen. Wir konnten bis auf 3 Probanden (Proband 1, 4, 5) keine wesentlichen alkoholbedingten Veränderungen der Pulsfrequenz, des Blutdrucks und des Elektrokardiogramms beobachten.

Drei unserer asiatischen Probanden (Proband 1, 4, 5) mit unusual ALDH jedoch zeigten starken Flush, stark erhöhte Pulsfrequenz, abgeflachte T-Wellen sowie einen nicht linearen Verlauf der Blutalkoholkonzentrationskurve.

Vielleicht handelt es sich hierbei um homozygote Träger der unusual ALDH.

E. Literaturverzeichnis

1. Azevedo E.S., Da Silva C.B., Taveres-Neto J.:
Human alcoholdehydrogenase ADH₁, ADH₂ and ADH₃ loci in a
mixed poulation of Bahia, Brazil.
Ann. Hum. Genet. 39: 321 - 327, 1976
2. Brown N.A., Goulding E.H., Fabro S.: Ethanol embryotoxicity:
direct effects on mammalian embryos in vitro.
Science 206: 573 - 575, 1979
3. Cohen S.: The pharmacology of alcohol.
Postgrad. Med. 64: 97 - 100, 1978
4. Collins M.A., Num W.P., Borge G.F., Teas G., Goldfarb C:
Dopamine related tetrahydroisoquinolines: significant
urinary excretion by alcoholics after alcohol consumption.
Science 208: 1184 - 1186, 1979
5. Cooke A.: Gastrin release by ethanol.
Gastroenterology 68: 192 - 193, 1975
6. Davis V.E., Walsh M.J.: Alcohol, amines and alcaloids, a
passible biochemical basis for alcohol addiction.
Science 167: 1005 - 1007, 1970
- 7) Edwards J.A., Evans P.: Ethanol metabolism in subjects
posessing typical and atypical liver alcoholdehydrogenase.
Clin. Pharmacol. Ther. 8: 824 - 829, 1967
- 8) Elbel H.: Blutalkohol.
Thieme Verlag, Stuttgart 1956
- 9) Ewing, J.A., Rouse, B.A.:
Pellizazzari. E.D. 1974
- 10) Feldstein A.: Effect of ethanol on neurohumoral amine meta-
bolism, in: Kissin B., Begleiter H.: The biology of alco-
holism.
Vol 1: 127 - 159, 1971
- 11) Feuerlein W.: Alkoholismus, Mißbrauch und Abhängigkeit.
Stuttgart 1975

- 12) Forsander D.A.: Chemical changes of ethanol in the body.
Int. J. Neurol.: 156 - 167, 1974
- 13) Forster B., Joachim H.: Blutalkohol und Straftat.
Thieme Verlag, Stuttgart 1975
- 14) Gaydos A.: The metabolism of alcohol. Hepatic oxidation of ethanol. Its biochemical action in the liver.
Ann. Biol. Clin. 32: 405 - 411, 1974
- 15) Geldmacher-v. Mallinckrodt M., Machbert G., Harada S.,
Agarwal D.P., Goedde H.W.: Alcoholmetabolismrate in caucasians and mongoloids.
1982
- 16) Goedde H.W., Harada S., Agarwal D.P.: Racial differences in alcoholsensitivity. A new hypothesis.
Human. Genet. 51: 331 - 334, 1979
- 17) Goedde H.W., Agarwal D.P.: Alkoholmetabolisierende Enzyme: Eigenschaften, genetisch bedingte Heterogenität und Bedeutung für den Alkoholstoffwechsel des Menschen.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 19: 179 - 189, 1981
- 18) Greenfield N.J., Pietrusco R.: Two aldehyd dehydrogenases from human liver. Isolation via affinity chromatography and characterisation of the isoenzymes.
Biochem. Biophys. Acta 483: 35 - 45, 1977
- 19) Harada S., Agarwal D.P., Goedde H.W.: Human liver alcohol-dehydrogenase isoenzyme variations. Improved separation methods using high voltage starch-gel electrophoresis and isoelectric focusing.
Human. Genet. 4: 215 - 220, 1978
- 20) Himwich H.E., Callison D.A.: The effects of alcohol on evoked potentials of various parts of the central nervous system of the cat. In:
The biology of alcoholism Vol. 2: 67 - 84, 1972
- 21) Hultman E.: Metabolism of alcohol.
Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl, 55: 58 - 65, 1974

- 22) Johnston R.E., Reier C.E.: Acute respiratory effects of ethanol in man.
Clin. Pharmacol. Ther. 14: 501 - 508, 1973
- 23) Kalant H.: Absorption, diffusion, distribution and elimination of ethanol, effect on biological membranes in:
Kissin B., Begleiter H.: The biology of alcoholism, Vol. 1: 1 - 64, 1971
- 24) Klatsky A.L., Fireidmann G.D., Siegelau A.B., Gerard M.J.: Alcohol consumption and bloodpressure.
N. Engl. J. Med. 296: 1194 - 2000, 1977
- 25) Kopun M., Proping P.: The kinetics of alcohol absorption and elimination in twins and supplementary repetitive experiments in single objects.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 11: 337 - 344, 1977
- 26) Körber H.: Pharmakokinetik von Äthanol nach intravenöser Infusion beim Menschen.
Erlangen 1980 (Diss)
- 27) Lieber C.S., De Carli L.M.: Metabolism of ethanol and alcoholism, racial and aquired factors.
Annals of Intern. Med., 76: 326 - 327, 1972
- 28) Lieber C.S.: The metabolism of alcohol.
Sci. Am. 234: 25 - 33, 1976
- 29) Lieber C.S.: Pathogenesis and early diagnosis of alcoholic liver injury.
N. Engl. J. Med. 298: 888 - 893, 1978
- 30) Machata G, Prokop L.: Alkoholabbau und Acetaldehyd.
Blutalkohol, Hamburg 1971, 281 - 284
- 31) Maling H.M.: Toxicology of single doses of ethyl alcohol.
In: Trémolières J: Alcohol and derivatives Vol 2, International Encyclopedia of Pharmacology and therapeutics, Sect 20: 227 - 299, 1970
- 32) Mizoi Y.: Individual differences in the response to alcohol.
137 - 168, 1976

- 33) Mizoi Y., Hishida S., Ijiri J.: Individual differences in facial flushing and blood acetaldehyde level after alcohol ingestion.
Vortrag auf: International Conference of animal models in alcoholresearch, Helsinki 1979
- 34) Mizoi Y., Ijiri I., Tatsuno Y., Kijima T., Fujiwara S., Adachi J.: Relationship between facial flushing and blood-alcohol and acetaldehyde levels after alcohol intake.
Pharmacology, Biochemistry and Behaviour 10: 303 - 311, 1979
- 35) Myerson R.M.: Effects of alcohol on cardiac and muscular function. In:
Israel Y., Mardones J.: The biology of alcoholism: 183 - 208, New-York 1971
- 36) Piper W.: Innere Medizin.
Springer Verlag, Berlin 1974
- 37) Ritchie J.M.: The aliphatic alcohols. In:
Goodman L.S., Gilman A.: The pharmacological basis of therapeutics.
135 - 145, London 1980
- 38) Schettler G.: Innere Medizin.
Thieme Verlag, Stuttgart 1976
- 39) Seifert P.: Grundlagen der Blutalkoholforschung.
Barth-Verlag, Leipzig 1955
- 40) Smith M., Hopkinson D.A., Harris H.: Developmental changes and polymorphism in human alcohol dehydrogenase.
Ann. Hum. Genet. 34: 251 - 271, 1971
- 41) Stamatoyanopoulos G., Chen S.H., Fukui F.:
Liver alcohol dehydrogenase in Japanese: High population frequency for atypical form and its possible role in alcohol sensitivity.
Am. J. Hum. Genet. 27: 789 - 796, 1975

- 42) Stokes P.E.: Alcohol-endocrine relationships. In:
Kissin B., Begleiter H.: The biology of alcoholism, Vol 1:
397 - 436, New-York 1971
- 43) Teng Y.S., Jehan S., LieInjo L.E.: Human alcohol dehydro-
genase ADH₂ and ADH₃ polymorphismus in ethnic chinese and
indians of West malaysia.
Human. Genet. 53: 87 - 90, 1979
- 44) Turner T.B., Mezey E., Kimball A.W.: Measurement of alco-
holrelated effects in man: chronic effects in relation to
levels of alcohol consumption.
John Hopkins Med. J. 5: 235 - 248, 1977
- 45) Vestal R., Mc Guire E., Tobin J., Andres R., Norris A.,
Mezey E.: Aging and ethanol metabolism.
Clin. Pharmacol. Ther. 21: 343 - 354, 1977

An dieser Stelle möchte ich dem Direktor des Instituts der Rechtsmedizin, Herrn Professor Dr. H.G. Wuermeling für die Möglichkeit, an seinem Institut arbeiten zu können, meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Frau Professor Dr. Dr. M. Geldmacher -von Malinckrodt und Herrn Prof. Dr. G. Machbert danke ich ganz herzlich für die Überlassung des Themas und die stete Hilfsbereitschaft.

Lebenslauf

Ich wurde als Sohn der Eheleute Ong Kie Tjay und Tan Ping Ung am 13 Feb 1955 in Surabaya Indonesien geboren. In den Jahren 1963 bis 1968 besuchte ich die Volksschule, in den Jahren 1969 bis 1971 die Mittelschule, in den Jahren 1972 bis 1974 die Oberschule in Surabaya. Im Jahr 1975 kam ich nach Deutschland und besuchte das Studienkolleg in München ,wo ich 1976 das deutsche Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1976 begann mein Studium der Medizin an der Universität Erlangen-Nürnberg.

Im Jahr 1978 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, im Jahr 1979 den ersten Teil der ärztlichen , im Jahr 1981 den zweiten Teil der ärztlichen Prüfung.

Im Jahr 1978 heiratete ich die Medizinstudentin Leana-wati Poedjiwo und bekam im Jahr 1979 einen Sohn Adrian, 1982 eine Tochter Anne.

Am 20 Oktober 1982 bestand ich den letzten Teil der ärztlichen Prüfung.

Im Dez 1983 und Januar 1984 bin ich an der chirurgischen Klinik, Herzabteilung bei Prof. Dr. Van Der Emde als Gastarzt tätig.

